

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 150 848

21 Número de solicitud: 009800791

51 Int. Cl.<sup>7</sup>: C07D 277/24, C07D 277/64  
C07D 495/04, A61K 31/426  
A61K 31/428, A61K 31/4365  
//(C07D 495/04, C07D 221:00  
C07D 335:00)

12

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: 15.04.1998

43 Fecha de publicación de la solicitud: 01.12.2000

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
01.12.2000

71 Solicitante/s:  
LABORATORIOS MENARINI, S.A.  
Alfonso XII, 587  
08912 Badalona, Barcelona, ES

72 Inventor/es: López Calahorra, Francisco;  
Velasco Castrillo, Dolores;  
Martí Via, Josep;  
Ballart Carbó, Berta;  
Pascual Avellana, Jaime y  
García Pérez, M. Luisa

74 Agente: Durán Moya, Luis Alfonso

54 Título: Heterociclos metiloxinaftil sustituidos con acción antagonista de los leucotrienos.

57 Resumen:

Heterociclos metiloxinaftil sustituidos con acción antagonista de los leucotrienos.  
La invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, mono o bicíclicos, conteniendo un átomo de azufre y otro de nitrógeno, metiloxinaftil sustituidos, a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y a las composiciones farmacéuticas que los contienen así como a un procedimiento para la preparación de estos nuevos compuestos heterocíclicos metiloxinaftil sustituidos, y a su utilización en el tratamiento terapéutico de enfermedades mediadas por leucotrienos de tipo inflamatorio, alérgico o cardiovascular.

BEST AVAILABLE COPY

ES 2 150 848 A1

## DESCRIPCION

Heterociclos metiloxinaftil sustituidos con acción antagonista de los leucotrienos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos metiloxinaftil sustituidos, a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y a las composiciones farmacéuticas que los contienen, todas las cuales presentan una acción antagonista de los leucotrienos. De igual modo, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos heterocíclicos metiloxinaftil, así como a su utilización terapéutica.

#### Antecedentes de la invención.

Está bien establecido que la mayor parte de eicosanoides, prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados derivan de un ácido graso de 20 carbonos y 4 insaturaciones, llamado ácido araquidónico (AA), el cual se encuentra fundamentalmente esterificando el hidroxilo de la posición 2 del glicerol de los fosfolípidos contenidos en las membranas celulares. El AA es liberado del fosfolípido que lo contiene por acción de una lipasa, la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) ("CRC Handbook of Eicosanoids and Related Lipids", vol. II, Ed. A.L. Willis, CRS Pres, Inc. Florida (1989)). Una vez liberado el AA es metabolizado en los mamíferos principalmente por dos caminos o sistemas enzimáticos diferentes. A través de la ciclooxigenasa produce prostaglandinas y tromboxanos, siendo los más significativos la PGE<sub>2</sub> y el TxA<sub>2</sub>, los cuales participan directamente en la inflamación (Higgs *et al.* *Annals of Clinical Research*, 16, 287 (1984)). A través de las lipoxigenasas produce leucotrienos, siendo los más importantes el LTB<sub>4</sub>, y los péptido-leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, todos ellos participan también en reacciones inflamatorias, exhibiendo actividades quimiotácticas, estimulan la segregación de enzimas lisosómicos y actúan como factores importantes en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (Bailey y Casey, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 17, 203 (1982)). El leucotrieno LTB<sub>4</sub> es un poderoso agente quimiotáctico que promueve la infiltración de leucocitos y su subsiguiente degranulación (Salmon *et al.*, *Prog. Drug. Res.*, 37, 9 (1991)). Ha sido ampliamente demostrado que el LTC<sub>4</sub> y el LTD<sub>4</sub> son potentes broncoconstrictores de los bronquios humanos (Dahlen *et al.*, *Nature*, 288, 484 (1980)), dando lugar a la obstrucción de las vías respiratorias por inflamación y producción de mucosidad (Marom *et al.*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 126, 449 (1982)), por lo que están implicados en la patogenia del asma bronquial, bronquitis crónica, rinitis alérgica, etc. Los péptido-leucotrienos provocan además una extravasación plasmática causada por el aumento de la permeabilidad vascular (Camp *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 80, 497 (1983)) y están implicados en ciertas enfermedades inflamatorias como el eczema atópico y la psoriasis. Por otro lado también se han observado diversos efectos de los péptido-leucotrienos sobre el sistema cardiovascular humano, principalmente están implicados en la patogénesis de la cardiopatía isquémica. Esta relación ha sido confirmada por el hecho de que las arterias coronarias tienen la capacidad de generar estos mediadores (Piomelli *et al.*, *J. Clin. Res.*, 33, 521A (1985)). Estos efectos junto con las potentes contracciones observadas en el tejido cardíaco causadas por LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub>, sugieren que estos mediadores podrían contribuir en otros desórdenes cardiovasculares, como el espasmo coronario, la anafilaxis cardíaca, el edema cerebral y el shock endotóxico.

Por todo esto se desprende que el control de la actividad biológica de los leucotrienos a través de compuestos que actúen inhibiendo su liberación, o bien antagonizando sus efectos, constituye una nueva aproximación racional para la prevención, eliminación o mejora de diversos estados alérgicos, anafilácticos, inflamatorios y trombóticos, donde tales mediadores se hallen implicados.

En la bibliografía han sido descritos algunos compuestos que se pueden considerar relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención y que además presentan acción inhibitoria del enzima 5-lipoxigenasa y actividad antagonista de los leucotrienos. Mauleón D. *et al.* (WO 9604267) y Carganico G. *et al.* (WO 9724331) han descrito una serie de amidas naftalénicas como antagonistas de los leucotrienos. Los compuestos descritos en las citadas patentes de invención presentan en sus fórmulas generales únicamente a la quinolina como heterociclo terminal, por lo que tales compuestos no se incluyen en la presente invención al estar dicho heterociclo explícitamente excluido de la fórmula general

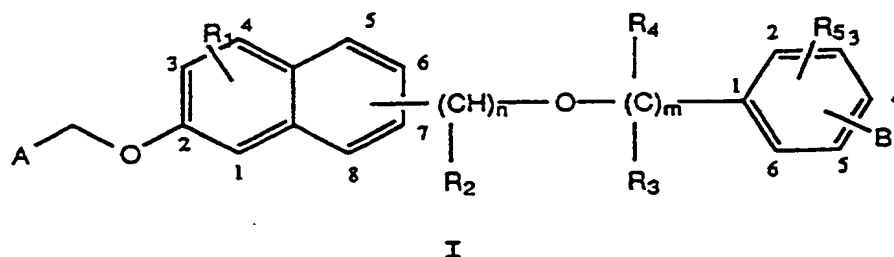
Por otra parte, Huang F. C. *et al.* (US 4920131, EP 315399, US 4920131, y EP 348155) han descrito éteres, tioéteres, sulfóxidos, sulfonas, amidas, cetonas y aminas quinolinicas con acción inhibitoria de la 5-lipoxigenasa y con actividad antagonista de los leucotrienos. Dichos compuestos presentan en sus fórmulas generales únicamente quinolinas fenílicas, por lo que los sistemas heterocíclicos metiloxinaftalénicos de la presente invención quedan totalmente excluidos.

La obtención de compuestos con gran actividad antagonista de los leucotrienos y con buena absorción oral es todavía un problema no resuelto en muchas de las series de antagonistas descritas hasta el mo-

mento. La presente invención proporciona una serie de nuevos compuestos que presentan la citada acción antagonista, que muestran una buena absorción oral y que son útiles en farmacia.

### Explicación de la invención

La presente invención proporciona nuevos heterociclos metiloxinaftil sustituidos de fórmula general I,



caracterizada porque:

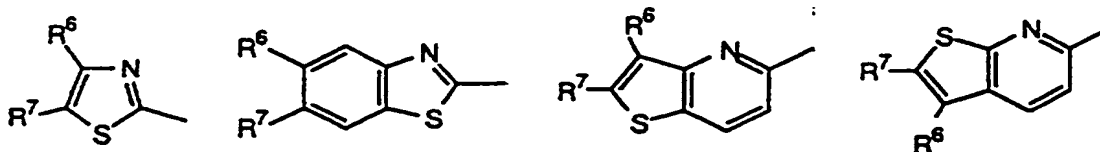
el sustituyente que contiene al anillo bencénico está unido a la posición 6 ó 7 del anillo de naftaleno;

$R^1$ ,  $R^5$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo,  $-OCH_3$  o  $(C_1-C_5)$ -alquilo y están unidos a sus respectivos sistemas aromáticos por cualquiera de sus posiciones libres;

$R^2$  es hidrógeno o  $(C_1-C_4)$ -alquilo;

$R^3$ ,  $R^4$  son independientemente hidrógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$   $(C_1-C_5)$  -alquilo,  $(C_1-C_5)$ -alcóxido,  $(C_1-C_5)$  -alquilamino,  $(C_1-C_5)$ -alcoxycarbonilo,  $(C_1-C_5)$ -alquilcarbonilamino,  $(C_1-C_5)$ -alcoxycarbonilalquilo, carbamoilo, carbamoil alquilo, N,N-dialquilcarbamoilalquilo;

A es un sistema heterocíclico mono o bicíclico conteniendo un átomo de azufre y otro de nitrógeno y representado por alguno de los siguientes heterociclos:

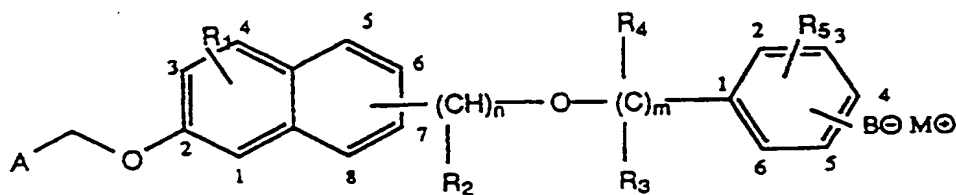


donde  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro o  $(C_1-C_5)$ -alquilo lineal, ramificado o cíclico;

B es un grupo 5-tetrazolilo o  $-COOR^8$ , donde  $R^8$  es hidrógeno, un  $(C_1-C_4)$ -alquilo o un grupo fenilalquilo de menos de 10 átomos de carbono.

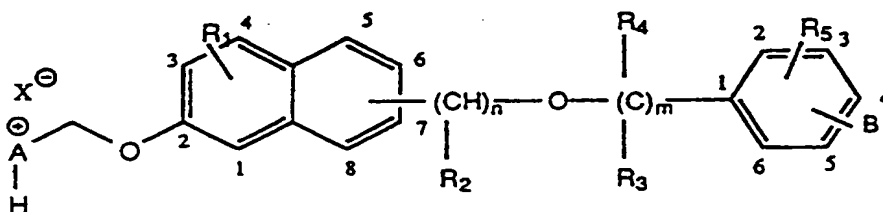
La presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos heterocíclicos metiloxinaftil sustituidos, así como para su utilización terapéutica.

También son objeto de la presente invención los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los sistemas heterocíclicos metiloxinaftil sustituidos de fórmula I y en particular las sales II



II

que derivan de las especies aniónicas formadas por abstracción de un protón al radical B y de un catión M+ que es un catión metálico alcalino (ej. Na+, K+), o representa una cantidad mitad de un catión metálico alcalinotérreo (ej. 1/2 Ca<sup>2+</sup>, 1/2 Mg<sup>2+</sup>), o bien representa un catión derivado de una amina o sal de amonio cuaternario (ej. trietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio), o bien las sales de adición farmacéuticamente aceptable de fórmula III, donde X<sup>-</sup> es un anión halogenuro



III

Los compuestos de fórmula I pueden poseer uno o más carbonos asimétricos en su estructura. La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros así como sus mezclas.

Son realizaciones preferidas aquéllas en las que R<sup>1</sup> es hidrógeno y B es un grupo 5-tetrazolilo o COOR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula general I en los que el sustituyente que contiene al anillo bencénico está unido a la posición 7 del sistema 2-naftólico, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>6</sup> es flúor, cloro o un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alquilo lineal, ramificado o cíclico y R<sup>7</sup> es hidrógeno, flúor o cloro, siendo n igual a 0 ó 1 y m un entero comprendido entre 1 y 4.

En particular, son realizaciones especialmente preferidas de la presente invención aquéllas en las que los productos I son alguno de los siguientes:

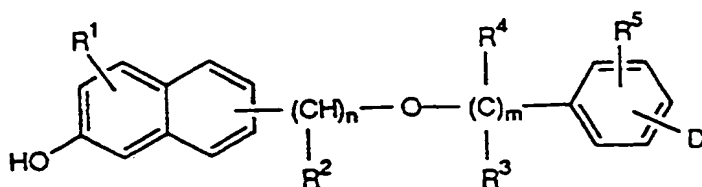
Acido 4-[2-[7-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

Acido 4-[2-[7-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

Acido 4-[2-[7-(4-ciclobutiltiazol-2-ilmetoxi)-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

Acido 4-[2-[7-(2,3-diclorotieno[3,2]piridín-5-ilmetoxi)-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

Según la presente invención, los compuestos de fórmula general I se obtienen a través de un procedimiento caracterizado porque partiendo de un naftol de fórmula general IV,

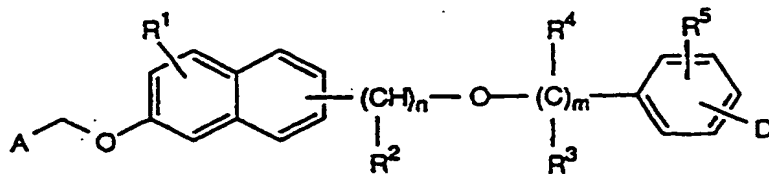


IV

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  y  $m$  representan los grupos y valores antes definidos y  $D$  puede ser equivalente al grupo  $B$  en I, o bien, si  $B$  en la fórmula I es  $\text{COOH}$  o un grupo 5-tetrazolilo, entonces  $D$  es igual a  $\text{CN}$ , o bien, alternativamente, si  $B$  en la fórmula I es igual a  $\text{COOH}$ , entonces  $D$  puede contener un protector adecuado de grupos carboxílicos, por ejemplo, un éster metílico, etílico o bencílico, se hace reaccionar con un sistema heterocíclico V,



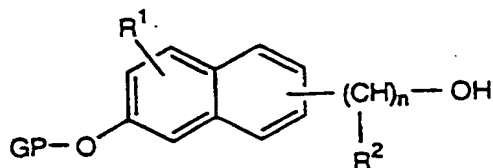
donde  $A$  representa a los grupos antes definidos y  $X$  es un átomo de cloro o bromo, un grupo alquil o arilsulfonato o, en general, cualquier grupo buen saliente susceptible de ser empleado como tal en una reacción de sustitución nucleófila. La reacción entre IV y V se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 2 y 6 horas, a temperatura de reflujo, en un disolvente polar aprótico adecuado, como acetonitrilo,  $N,N$ -dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en presencia de yoduro potásico, y de una base orgánica o inorgánica, como tielamina o carbonato de sodio o potasio, que capte el equivalente de ácido que se libera en la reacción. De este modo se obtiene un compuesto de fórmula general VI,



VI

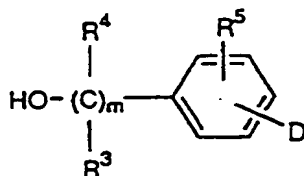
el cual coincide con I o se convierte en I ya sea por eliminación del grupo protector de  $\text{COOH}$  que pueda estar presente en  $D$  o por hidrólisis a ácido carboxílico del grupo nitrilo presente en  $D$  o por conversión de dicho grupo nitrilo a un grupo 5-tetrazolilo por reacción con azida sódica. Así pues, cuando  $D$  es, por ejemplo, un éster metílico, etílico o bencílico puede eliminarse por tratamiento con una base adecuada como hidróxido de litio o de sodio en solución acuosa en el seno de un disolvente orgánico apropiado como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre  $20^\circ\text{C}$  y reflujo del disolvente, durante un período de tiempo entre 1 y 48 horas. Cuando  $D$  es un grupo nitrilo puede hidrolizarse a ácido carboxílico con  $\text{NaOH}$  al 35 % en el seno de un disolvente orgánico apropiado como etanol o dioxano, a la temperatura de reflujo del disolvente, durante un tiempo comprendido entre 1 y 18 horas. Cuando  $D$  es un grupo nitrilo puede transformarse en un grupo 5-tetrazolilo por tratamiento con azida sódica o bien en presencia de un ácido débil como el cloruro amónico o el cloruro de piridinio, o bien en presencia de cloruro de tributilestaño, en un disolvente orgánico adecuado como la  $N,N$ -dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre  $70^\circ$  y  $15^\circ\text{C}$ , durante un período de tiempo entre 5 y 72 horas.

Un compuesto de partida de fórmula IV puede prepararse por reacción de un compuesto VII,



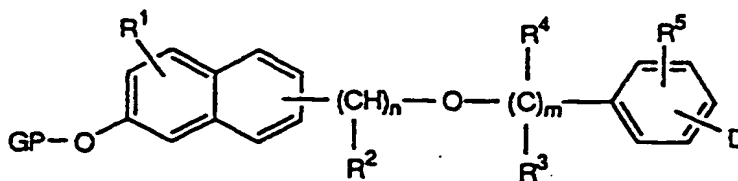
VII

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n representan los grupos y valores antes definidos y GP representa un protector adecuado del grupo hidroxilo fenólico como, por ejemplo, un éter alcoxialquilo, con un compuesto VIII,



VIII

donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, D y m representan los grupos y valores antes definidos. La reacción entre VII y VIII puede efectuarse transformando previamente el grupo hidroxilo libre de VIII en un buen grupo saliente como, por ejemplo, un alquil o arilsulfonato y, a continuación, haciéndolo reaccionar con un alcohol VII en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido o carbonato metálico en el caso de m=0 ó un hidruro metálico en los otros casos, en un disolvente adecuado compatible con la base, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y durante un período de tiempo comprendido entre 3 y 24 horas. Alternativamente, cuando n≥1, la reacción entre VII y VIII puede efectuarse transformando previamente el grupo hidroxilo libre de VII en un buen grupo saliente como, por ejemplo, un alquil o arilsulfonato o un halogenuro y, a continuación, haciéndolo reaccionar con un alcohol VIII, o bien, en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, un hidruro metálico, en un disolvente inerte como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, benceno o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y durante un período de tiempo comprendido entre 3 y 24 horas, o bien, en condiciones de catálisis por transferencia de fase, o sea, en presencia de un hidróxido metálico, una sal de tetraalquilamonio como, por ejemplo, hidrogenosulfonato o cloruro de tetrabutilamonio, agua y un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, a temperatura ambiente y durante un período comprendido entre las 24 horas y los cinco días. El compuesto resultante IX,

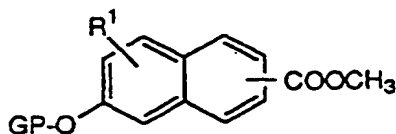


IX

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, D, GP, n y m representan los grupos y valores antes definidos, se transforma en IV por eliminación del grupo protector del hidroxilo naftólico en condiciones compatibles con el grupo éter formado y demás sustituyentes de la molécula. Así, si el protector es un grupo alcoximetil éter, éste puede eliminarse por hidrólisis con un ácido inorgánico acuoso como, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico diluidos, en presencia de un disolvente adecuado como tetrahidrofurano y un cosolvente miscible en el anterior como isopropanol o etanol, a una temperatura comprendida entre los 20°C y reflujo del

disolvente y durante un período entre 5 y 48 horas.

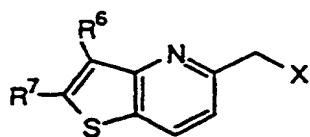
Un compuesto de partida de fórmula VIIa, o sea de fórmula general VII con R<sup>2</sup> igual a hidrógeno, puede obtenerse, por ejemplo, por reducción de un compuesto X,



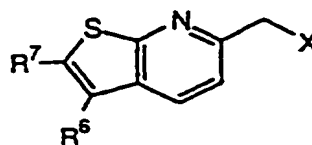
X

en el cual GP representa un grupo protector adecuado del grupo hidroxilo naftólico como, por ejemplo, un alcoximetil éter, por acción de un hidruro metálico como borohidruro sódico o tetrahidruro de aluminio y litio, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o éter etílico, a una temperatura comprendida entre los 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente y durante un período entre 2 y 24 horas. El compuesto de partida X se obtiene fácilmente a partir de los correspondientes ácidos hidroxinaftoicos siguiendo procedimientos sintéticos similares a los que se encuentran descritos en la bibliografía (Gray G.W. *et al.* *J. Chem. Soc.*, 678, 1954 y Daines *et al.* WO 9217172).

Los compuestos de partida Va, o sea de fórmula general V con A igual a una tieno[3,2-b]piridina, y Vb, o sea de fórmula general V con A igual a una tieno[2,3-b]piridina sustituidas,



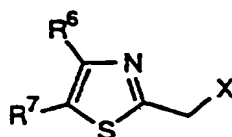
Va



Vb

donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan a los grupos antes definidos, se preparan según procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía (Young R.N. *et al.* EP 604114 y WO 9518132).

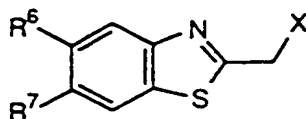
El compuesto de partida Vc, o sea de fórmula general V con A igual a un anillo de tiazol sustituido,



Vc

donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan a los grupos antes definidos, se prepara según procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía (Zamboni R. *et al.* WO 9321168 y Field G.F. *et al.* EP 355353).

El compuesto de partida Vd, o sea de fórmula general V con A igual a un anillo de benzotiazol sustituido,



Vd

10 donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan a los grupos antes definidos, se prepara por bromación bencílica por vía radicalaria del metil derivado correspondiente siguiendo procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía (Zamboni R. *et al.* WO 9321169).

15 Un compuesto de partida VIII, cuando no es comercial o fácilmente disponible a través de procedimientos químicos sencillos, puede obtenerse según procedimientos descritos en la bibliografía (Carganico G. *et al.* WO 9724331).

20 Los compuestos de la presente invención muestran una marcada actividad como antagonistas de los efectos de los leucotrienos, en virtud de lo cual poseen propiedades antiinflamatorias y antialérgicas que los hacen útiles en el tratamiento de las enfermedades en las que estos mediadores se hallen implicados. Por ello dichos compuestos pueden ser utilizados en terapia humana, encontrando aplicación en la prevención y tratamiento de rinitis alérgica, asma bronquial, reacciones de hipersensibilidad como conjuntivitis alérgica, varias condiciones inflamatorias como las que se presentan en la artritis reumática, osteoartritis, tendinitis, bursitis, psoriasis y otras inflamaciones relacionadas.

25 Los compuestos de la presente invención también tienen un uso potencial en el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular, como la isquemia cardíaca, el infarto de miocardio, el espasmo coronario, la anafilaxis cardíaca, el edema cerebral y el shock endotóxico.

30 Para utilizar terapéuticamente los compuestos de la presente invención, éstos son formulados en la oportuna forma farmacéutica, recurriendo a técnicas y excipientes convencionales, como los descritos en Remington's Pharmaceutical Science Handboock, Mack Pub. Co., N.Y., USA. Ejemplo de tales formas comprenden cápsulas, comprimidos, jarabes y similares conteniendo de 1 a 1000 mg por dosis unitaria.

### 35 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y análisis de la actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención.

#### 40 Ejemplo 1

##### 7-metoximetoxi-2-naftol

45 Una dispersión de hidruro potásico (2,48 g, 0,06 mol) en aceite mineral al 60 % se lava por decantación con hexano anhidro y seguidamente se suspende en 25 mL de dimetilformamida. A esta suspensión se adiciona a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte una solución de 2,7-dihidroxinaftaleno (10 g, 0,06 mol) en 25 mL de dimetilformamida y 4,5 mL de clorometilmetiléter dejando la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se añade agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílica gel. Eluyendo con una mezcla hexano: acetato de etilo 1:1, se aíslan 3,4 g de un aceite incoloro (27 % rdto).

50 <sup>1</sup>H R.M.N. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,04 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,95 (s, 1 H), 3,52 (s, 3H).

#### 55 Ejemplo 2

##### 7-metoxi-2-trifluorometilsulfonilozinaftaleno

60 A una solución de 7-metoxi-2-naftol (2g, 0,01 mmol) en 35 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, enfriada a 0°C se añaden 1,6 mL de piridina anhidra, 2,35 mL de anhídrido triflico y se deja en agitación a esta temperatura durante 1 hora. Se diluye con éter dietílico, se lava con una solución de HCl 0,01 M, una solución satu-



rada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente con una solución saturada de  $\text{NaCl}$ . A continuación se seca, se elimina el disolvente, obteniéndose 3,4 g de un aceite anaranjado que corresponde al producto del título. (97 % rto.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7,79 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H)

#### Ejemplo 3

##### *7-metoximetoxi-2-trifluorometilsulfoniloxinaftaleno*

Si siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 se ha preparado a partir del 7-metoximetoxi-2-naftol el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (89 % rdto.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,78 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

#### Ejemplo 4

##### *7-Metoxi-2-naftalencarboxilato de metilo.*

A una solución de 7-metoxi-2-trifluorometilsulfoniloxinaftaleno (1 g, 3,26 mmol) en 6,5 mL de metanol absoluto, se añaden 1,8 mL de trietilamina, 9,3 mL de dimetilsulfóxido, 22 mg. de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y 38 mg de 1,3-bis-(difenilfosfino) propano. Se somete a una corriente de monóxido de carbono durante 10 minutos y se calienta a  $75^\circ\text{C}$  durante 3 horas bajo atmósfera de monóxido de carbono. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de celite y se evapora el metanol. La solución resultante se diluye con éter y se lava sucesivamente con agua,  $\text{HCl}$  al 5 %, una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 5 % y una solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se aíslan 0,56 g del compuesto del título en forma de un sólido de color crema (79 % rdto.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8,48 (s, 1H), 7,92 (dd,  $J = 8,9$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

pf =  $75^\circ\text{C}$ .

#### Ejemplo 5

##### *7-metoximetoxi-2-naftalencarboxilato de metilo*

Si siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2 se ha preparado a partir del 7-metoximetoxi-2-trifluorometilsulfoniloxinaftaleno el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. (86 % rdto.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,50 (s, 1H), 7,93 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,49 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

#### Ejemplo 6

##### *7-metoxinaftil-2-metanol*

A una solución de 7-metoxi-2-naftalencarboxilato, de metilo (1,1 g, 5 mmol) enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se añaden 0,9 mL de  $\text{LiAlH}_4$  1M en THF. Se deja 1 hora a esta temperatura y posteriormente se le adicionan sucesivamente 0,1 mL de agua, 0,1 mL de una solución de  $\text{NaOH}$  3,5 N, 0,15 mL de agua y 1 mL de éter dietílico. Se deja en agitación 15 minutos, se filtra a través de decalite y se lava con más éter. Se elimina el disolvente, obteniéndose un sólido blanco de 0,92 g correspondiente al compuesto del título (97 % rdto.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7,70 (m, 3H), 7,32 (dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,81 (bs, 1H).

pf =  $105-106^\circ\text{C}$ .

#### Ejemplo 7

##### *(7-metoximetoxi-2-naftalén)metanol*

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 3 se ha preparado a partir del 7-metoximetoxi-2-naftalencarboxilato de metilo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel eluyendo con una mezcla de hexano: acetato de etilo 4:1. (71 % rdt.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,72 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,19 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

pf = 40-41°C.

#### Ejemplo 8

##### 2-clorometil-7-metoxinaftaleno

A una solución de 7-metoxinaftil-2-metanol (0,5 g, 2,66 mmol) en THF anhidro y bajo atmósfera inerte, enfriada a 0°C se añaden lentamente 2,2 mL de  $^t\text{BuLi}$  1,3 M en ciclohexano. Se deja 10 minutos en agitación, a continuación se añaden 0,5 g de cloruro de tosilo disuelto en 3 mL de THF anhidro y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 20 mL de agua fría, se extrae con éter y el conjunto de las fases orgánicas se lava con agua, se seca y se eliminan los disolventes, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílica gel. Eluyendo con cloruro de metileno se aíslan 459 mg de un sólido blanco que corresponde con el compuesto del título (84 % rdt.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,74 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (dd,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,89 (s, 3H) pf = 87-89°C.

#### Ejemplo 9

##### 4-[2-(7-metoxi-2-naftilmetiloxi)etil]-benzonitrilo

A una solución de 4-cianofeniletanol (355 mg, 2,43 mmol) en 6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añaden 66 mg de bisulfato de tetrabutilamonio, 500 mg de 2-clorometil-7-metoxinaftaleno y 3,5 mL de una solución acuosa de NaOH al 50 %. Se mantiene en agitación a 30°C durante 3 días. Se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separan las fases y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl. Los extractos orgánicos se secan y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel. Eluyendo con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Hexano, 3:2, se aíslan 0,5 g del compuesto del título como un sólido blanco (69 % rdt.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,71 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,20 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,96 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H).

pf = 71-72°C.

#### Ejemplo 10

##### 4-[2-(7-metoximetoxinaftalén-2-ilmetoxi)etil]benzonitrilo

A una solución de (7-metoximetoxi-2-naftalén)metanol (0,9 g, 4,13 mmol) en 20 mL de THF anhidro y bajo atmósfera inerte, enfriada a 0°C se añaden lentamente 3,5 mL de  $^t\text{BuLi}$  1,3 M en ciclohexano. Se deja 10 minutos en agitación, a continuación se añaden 0,78 g de cloruro de tosilo disuelto en 7 mL de THF anhidro y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla en reacción se vierte sobre una mezcla enfriada a 0°C de  $\text{NaHCO}_3$  al 2,5 % y a continuación se extrae con éter dietílico, se seca y se eliminan los disolventes, obteniéndose un aceite amarillo. A este aceite se le añaden 10 mL de una solución acuosa de NaOH al 50 %, 120 mg de bisulfato de tetrabutilamonio, una solución de 0,73 g de 4-cianofeniletanol en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se deja en agitación a 30°C durante 3 días. Se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se separan las fases y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl. Los extractos orgánicos se secan y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna de sílica gel al 2,5 % en  $\text{Et}_3\text{N}$ . Eluyendo con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Hexano, 6:1, se aíslan 0,61 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (43 % rdt.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,73 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

5 pf = 75-75,5°C.

Ejemplo 11

10 4-[2-(7-hidroxi-naftalén-2-ilmetoxi)etil]-benzonitrilo

A una solución de 4-[2-(7-metoximetoxinaftalén-2-ilmetoxi)etil]benzonitrilo en 30 mL de THF anhidro y 0,5 mL de isopropanol, se añaden bajo atmósfera inerte 30 mL de HCl 2N, dejándose en agitación a 30°C durante 28 horas. Se eliminan los disolventes y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. El conjunto de las fases orgánicas se lava con una solución saturada de NaCl, se seca y se elimina el disolvente, obteniéndose un sólido de color crema correspondiente al compuesto del título.

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

20 pf = 132-134°C.

Ejemplo 12

25 4-[2-[7-(4-ciclobutiltiazol-2-metoxi)naftalén-2-ilmetoxi]etil]-benzonitrilo

A una solución de 4-[2-[7-hidroxi-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzonitrilo (100 mg, 0,33 mmol) en 2 mL de acetonitrilo anhidro, se añaden bajo atmósfera inerte 110 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 74 mg de 2-clorometil-4-ciclobutiltiazol disueltos en 1 mL de acetonitrilo anhidro, una punta de espátula de KI y se lleva a reflujo durante 3 horas. Se deja enfriar, se diluye con éter y agua y se separan las fases. La fase orgánica se seca, se evaporan los disolventes, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash sobre columna de sílica gel. Eluyendo con una mezcla hexano: acetato de etilo 2:1 se obtienen 92 mg del compuesto del título en forma de un aceite marrón (62 % rdto.).

35 <sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,73 (m, 3H), 2,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,40-1,80 (m, 3H).

Ejemplo 13

40 4-[2-[7-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridín-5-metoxi)naftalén-2-ilmetoxi]etil]-benzo-nitrilo

A una solución de 4-[2-(7-hidroxi-naftalén-2-ilmetoxi)etil]benzonitrilo (60 mg, 0,2 mmol) en 2 mL de acetonitrilo anhidro, se añaden bajo atmósfera inerte 6,0 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 66 mg de 5-clorometil-2,3-diclorotieno[3,2-b]piridina disueltos en 1 mL de acetonitrilo anhidro, una punta de espátula de KI y se lleva a reflujo durante 3 horas. Se deja enfriar, se diluye con éter y agua y se separan las fases. La fase orgánica se seca, se evaporan los disolventes, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash sobre columna de sílica gel. Eluyendo con una mezcla hexano: acetato de etilo 2:1 se obtienen 60 mg del compuesto del título en forma de un aceite marrón (58 % rdto.).

50 <sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,17 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

55 Ejemplo 14

4-[2-[7-(4-isopropiltiazol-2-metoxi)naftalén-2-ilmetoxi]etil]-benzonitrilo

A una solución de 4-[2-(7-hidroxi-naftalén-2-ilmetoxi)etil]benzonitrilo (100 mg, 0,33 mmol) en 3 mL de acetonitrilo anhidro, se añaden bajo atmósfera inerte 136 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 88 mg de 2-clorometil-4-isopropiltiazol disueltos en 2 mL de acetonitrilo anhidro, una punta de espátula de KI y se lleva a reflujo durante 3 horas. Se deja enfriar, se diluye con éter y agua y se separan las fases. La fase orgánica se seca,

se evaporan los disolventes, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash sobre columna de sílica gel. Eluyendo con una mezcla hexano: acetato de etilo 2:1 se obtienen 110 mg del compuesto del título en forma de un aceite marrón (60 % rdto.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (bs, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,90 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,13 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

pf = 75-76°C.

#### Ejemplo 15

*Acido 4-[2-[7-(4-cicobutiltiazol-2-metoxi)naftalen-2-ilmetoxi]etil]benzoico.*

Se disuelve el compuesto 4-[2-[7-(4-cicobutiltiazol-2-metoxi)naftalen-2-ilmetoxi]etil]benzonitrilo (80 mg, 0,176 mmol) en 7 mL de etanol y se le añaden 2 mL de una solución acuosa de NaOH al 35 %. Se calienta a reflujo, observándose la disolución total del compuesto. Después de 2 horas, se deja enfriar y se lleva a pH 5-6 con una solución de HCl 3M, hasta que precipita un aceite. Se decanta la fase líquida, el aceite se redissuelve en acetato de etilo y se lava con agua. Se separan las fases, la fase orgánica se seca y se eliminan los disolventes, obteniéndose un aceite marrón (70 mg) que corresponde con el compuesto del título (84 % rdto.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm. 8,60-8,20 (bs, 1H) 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,73 (m, 3H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,20-1,85 (m, 5H).

#### Ejemplo 16

*Acido 4-[2-[7-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridín-5-metoxi)naftalen-2-ilmetoxi]etil]-benzoico*

Se disuelve el compuesto 4-[2-[7-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridín-5-metoxi)naftalen-2-ilmetoxi]etil]benzonitrilo (55 mg, 0,11 mmol) en 7 mL de etanol y se le añaden 2 mL de una solución acuosa de NaOH al 35 %. Se calienta a reflujo, observándose la disolución total del compuesto. Después de 3 horas, se deja enfriar y se lleva a pH 5-6 con una solución de HCl 3M, hasta que precipita un aceite. Se evapora el etanol y la fase acuosa se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca y se eliminan los disolventes, obteniéndose un sólido de color crema (50 mg) que corresponde con el compuesto del título (88 % rdto.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

pf 141-142°C.

#### Ejemplo 17

*Acido 4-[2-[7-(4-iso-propiltiazol-2-metoxi)naftalen-2-ilmetoxi]etil]benzoico.*

Se disuelve el compuesto 4-[2-[7-(4-iso-propiltiazol-2-metoxi)naftalen-2-ilmetoxi]etil]benzonitrilo (100 mg, 0,23 mmol) en 7 mL de etanol y se le añaden 2 mL de una solución acuosa de NaOH al 35 %. Se calienta a reflujo, observándose la disolución total del compuesto. Después de 2 horas, se deja enfriar y se lleva a pH 5-6 con una solución de HCl 3M, hasta que precipita un sólido. Este sólido se filtra y se deja secar hasta que se obtiene un sólido crema (58 mg) que corresponde con el compuesto del título (68 % rdto.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,73 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

pf = 117-118°C.

#### Ejemplo 18

5

##### ácido 4-[2-(7-hidroxi-2-naftilmetoxi)etil]benzoico

A una solución de 4-(2-(7-hidroxi-2-naftilmetoxi)etil)benzonitrilo (250 mg, 0,82 mmol) en 20 mL de etanol, se adicionan 6 mL de una solución acuosa de NaOH al 35 % y se lleva a reflujo durante 3 horas. Se enfría, se añade una solución de HCl hasta pH ácido y se evapora el etanol, precipitando un sólido que se redisuelve en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se evapora, dando lugar a un sólido beige (240 mg) que corresponde al compuesto del título (90 % rdo.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80-7,60 (m, 4H), 7,20-7,00 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

pf = 205-207°C.

#### Ejemplo 19

20

##### 4-[2-[7-(5-Fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)naftalen-2-ilmetoxi]etil]benzoato de 5-fluorobenzotiazol-2-il

A una solución de ácido 4-[2-(7-hidroxi-2-naftilmetoxi)etil] benzoico (130 mg, 0,42 mmol) en 10 mL de acetonitrilo anhidro, se añaden 200 mg de 2-bromometil-5-fluorobenzotiazol, 265 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, una punta de espátula de KI y se deja a reflujo durante 5 horas. Se enfría y se acidifica con HCl diluido hasta pH ácido. Se extrae con acetato de etilo, se secan el conjunto de las fases orgánicas y se eliminan los disolventes, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílica gel. Eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo 7:3 se obtiene un sólido anaranjado (198 mg) que corresponde con el compuesto del título (75 % rdo.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,83 - 7,68 (m, 6H), 7,59 (bs, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30-7,15 (m, 5H) 5,73 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

pf = 122-123°C.

#### Ejemplo 20

##### Acido 4-[2-[7-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)naftalen-2-ilmetoxi]-etil]benzoico

40

A una solución de 4 - [2 - [7 - (5 - Fluorobenzotiazol - 2 - ilmetoxi)naftalen - 2 - ilmetoxi] - etil]benzoato de 5 - fluorobenzotiazol - 2 - metilo (150 mg, 0,23 mmol) en 12 mL de etanol, se añaden 4 mL de una solución acuosa de NaOH al 2 %, 0,2 mL de dimetoxietano y se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Después se lleva a pH ácido (5 - 6) hasta que aparece un precipitado, que se filtra con una placa porosa. El producto se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo 6:4 para dar el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (53 mg, 71 % rdo.).

<sup>1</sup>H R.M.N. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 8,15 (dd, J = 8,7, J = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 - 7,80 (in, 3H), 7,73 (bs, 1 H), 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (m, 3H), 5,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,83 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

pf = 165-167°C.

#### Ejemplo 21

##### 2-Bromometil-5-fluorobenzotiazol

A una solución de 2-metil-5-fluorobenzotiazol (2 g, 12 mmol) en 30 mL de CCl<sub>4</sub>, se añaden 2,24 g de N-bromosuccinimida, una punta de espátula de peróxido de benzoilo y se calienta a reflujo durante 24 horas. Se deja enfriar, se filtra a través de decalite y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílica gel. Eluyendo con tolueno como disolvente, se

aislan 795 mg de un sólido amarillo que corresponde con el compuesto del título (40 % rtdo.).

$^1\text{H}$  R.M.N. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7,79 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,20 (td,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,79 (s, 1H).

pf = 96, 5-97, 5°C.

#### Ensayos de actividad biológica

La actividad antagonista del  $\text{LTD}_4$  de los compuestos de la presente invención se determina mediante un ensayo de inhibición de la unión al receptor del  $[^3\text{H}]\text{-LTD}_4$  en membranas de pulmón de cobayo y un ensayo de inhibición de las contracciones inducidas por  $\text{LTD}_4$  en plexo mientérico de íleon aislado de cobayo.

#### Ensayo de inhibición de la unión al receptor del $[^3\text{H}]\text{-LTD}_4$ en membranas de pulmón de cobayo

Las membranas de pulmón de cobayo, conteniendo los receptores de  $\text{LTD}_4$ , se purifican siguiendo el método descrito por Mong y col. (Mong *et al.*, *Prostaglandins*, 28, 805 (1984)). Estas membranas purificadas (150  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) se adicionan a una mezcla de incubación que contiene 10 mM de tampón PIPES (ácido piperacín- $\text{N},\text{N}'$ -bis(2-etanosulfónico) (pH 7,4), 10 mM de  $\text{CaCl}_2$ , 10 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM de cisteína, 2 mM de glicina, 0,5 nM de  $[^3\text{H}]\text{-LTD}_4$  (4700-6400 GBq/mmol) y diferentes concentraciones del producto a ensayar en un volumen final de 310  $\mu\text{l}$ . La mezcla de reacción se incuba 30 minutos a 25°C.

El radioligando unido a las membranas es separado del libre mediante dilución con 4 ml tampón de lavado (10 mM Tris-HCl (pH 7,4) y 100 mM NaCl) a 0°C y filtración a través de filtros Whatman GF/B mediante un Brandel Cell Harvester. Los filtros son lavados 4 veces con un volumen total de 16 ml de tampón de lavado a 0°C. La radioactividad presente en los filtros se determina por centelleo líquido.

La unión al receptor específica se define como la diferencia entre la unión al receptor total de  $[^3\text{H}]\text{-LTD}_4$  y la unión al receptor no específica determinada en presencia de 1  $\mu\text{M}$   $\text{LTD}_4$ . Los datos obtenidos de los experimentos de competición se analizan a través de un programa computacional, el cual determina la constante de inhibición de cada compuesto ( $K_i$ ) mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 22, 3094 (1973)).

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{L}] / K_d)$$

donde  $\text{IC}_{50}$  es la concentración de compuesto que desplaza un 50% del radioligando unido,  $[\text{L}]$  es la concentración de  $[^3\text{H}]\text{LTD}_4$  libre en el ensayo y  $K_d$  es la constante de disociación del  $\text{LTD}_4$  obtenida de forma independiente mediante análisis de Scatchard.

Los compuestos seleccionados de fórmula general I muestran en el ensayo descrito de inhibición de la unión al receptor constantes de inhibición ( $K_i$ ) comprendidas entre 1 y 60 nM.

#### Ensayo de inhibición de las contracciones inducidas por $\text{LTD}_4$ en plexo mientérico de íleon aislado de cobayo

La actividad antagonista de los compuestos de la presente invención en órgano aislado se ha evaluado como su capacidad en inhibir la contracción provocada por el  $\text{LTD}_4$  en plexo mientérico de íleon de cobayo albino Dunkin Hartley, macho, de 300-350 g (Cristol J.P. y Sirois P. *Res. Commun. Chem. Pathol.*, 59, 423 (1988)).

El músculo liso del íleon de cobayo presenta sensibilidad a los leucotrienos y en especial al  $\text{LTD}_4$ , que actúa como mediador primario en la respuesta inflamatoria y alérgica (Carnathan G.W. *et al. Agents Actions*, 20, 124 (1987)).

El plexo mientérico se extrae de un segmento de 2-3 cm de la porción terminal del íleon del cobayo previo sacrificio mediante dislocación cervical. El plexo se coloca a una tensión de 0,5 g en un baño de órganos de 5 ml, conteniendo una solución de Tyrode (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1,4 mM  $\text{CaCl}_2$ , 0,4 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 11,9 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 0,8 mM  $\text{MgSO}_4$ , 5,5 mM glucosa), saturada de gas carbógeno (95%  $\text{O}_2$ -5%  $\text{CO}_2$ ) a 37°C. La solución contiene también indometacina (3,3  $\mu\text{M}$ ) y atropina (0,4  $\mu\text{M}$ ) para eliminar la acción de las prostaglandinas intrínsecas y las respuestas colinérgicas.

Después de un período de estabilización de 45 minutos se obtiene una respuesta isotónica máxima (100 % respuesta contráctil) al añadir en la cámara del baño el agonista LTD<sub>4</sub> (3 nM). Este proceso se repite hasta conseguir dos veces la misma respuesta de contracción. Las medidas isométricas se realizan en un transductor isotónico.

5 Una vez restablecida la estabilización se incuba el producto a ensayar a diferentes concentraciones (disuelto en DMSO al 0,1 % concentración final) durante 2,5 minutos y a continuación se induce de nuevo la contracción con LTD<sub>4</sub>.

10 La actividad antagonista se expresa como IC<sub>50</sub>, concentración de compuesto que reduce en un 50 % la contracción máxima.

Los compuestos seleccionados de fórmula general I muestran en el ensayo descrito de inhibición de las contracciones en plexo mientérico de ileon IC<sub>50</sub> comprendidas entre 1 y 100 nM.

15 La invención ha sido descrita con respecto a versiones preferentes y ejemplos no limitativos de la misma, pero, como se comprenderá, pueden ser introducidas en la invención por parte de los técnicos en la materia, múltiples variantes que quedarán comprendidas en el ámbito de la misma, con la única limitación impuesta por las reivindicaciones adjuntas.

20 Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia de los heterociclos descritos, será variable a los efectos de la presente invención.

25

30

35

40

45

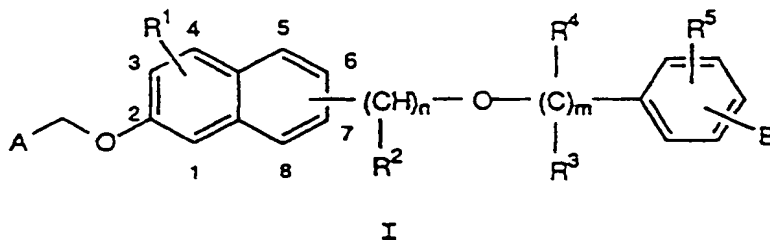
50

55

60

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I,



caracterizado porque:

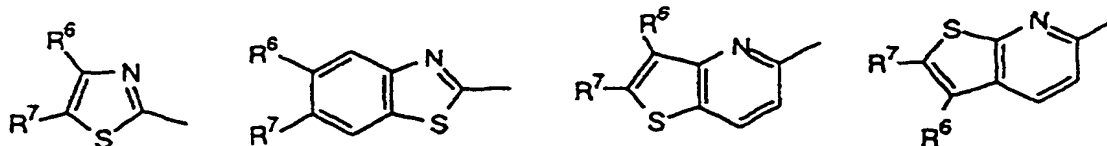
el sustituyente que contiene al anillo bencénico está unido a la posición 6 ó 7 del anillo de naftaleno;

$R^1$ ,  $R^5$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo,  $-OCH_3$  o  $(C_1-C_5)$ -alquilo y están unidos a sus respectivos sistemas aromáticos por cualquiera de sus posiciones libres;

$R^2$  es hidrógeno o  $(C_1-C_4)$ -alquilo;

$R^3$ ,  $R^4$  son independientemente hidrógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_5)$ -alquilo,  $(C_1-C_5)$ -alcóxido,  $(C_1-C_5)$ -alquilamino,  $(C_1-C_5)$ -alcoxycarbonilo,  $(C_1-C_5)$ -alquilcarbonilamino,  $(C_1-C_5)$ -alcoxycarbonilalquilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, N,N-dialquilcarbamoilalquilo;

A es un sistema heterocíclico mono o bicíclico conteniendo un átomo de azufre y otro de nitrógeno y representado por alguno de los siguientes heterociclos:



donde  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro o  $(C_1-C_5)$ -alquilo lineal, ramificado o cíclico;

B es un grupo 5-tetrazolilo o  $-COOR^8$ , donde  $R^8$  es hidrógeno, un  $(C_1-C_4)$ -alquilo o un grupo fenilalquilo de menos de 10 átomos de carbono.

2. Un compuesto, según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es hidrógeno y B es un grupo 5-tetrazolilo o  $COOR^8$ , donde  $R^8$  es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

3. Un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el sustituyente que contiene al anillo bencénico está unido a la posición 7 del sistema 2-naftólico.

4. Un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^2$  es hidrógeno,  $R^6$  es flúor, cloro o un  $(C_1-C_5)$ -alquilo lineal, ramificado o cíclico y  $R^7$  es hidrógeno, flúor o cloro.

5. Un compuesto, según reivindicación 4, en el que n es 0 ó 1 y m un entero comprendido entre 1 y 4.

6. Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:

Acido 4-[2-[7-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

Acido 4-[2-[7-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

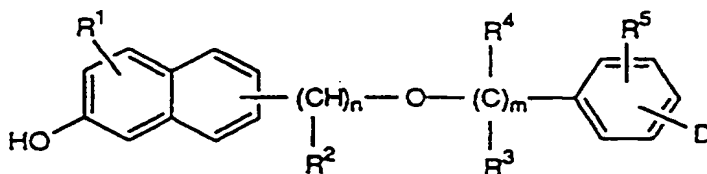


Acido 4-[2-[7-(4-ciclobutiltiazol-2-ilmetoxi)-naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

Acido 4-[2-[7-(2,3-diclorotieno[3,2]piridín-5-ilmetoxi)naftalén-2-ilmetoxi]etil]benzoico

7. Las sales de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que derivan, o bien, de las especies aniónicas formadas por extracción de un protón al radical B, o bien, de las especies catiónicas formadas por adición de un protón al heterociclo A.

8. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general I de la reivindicación 1 y de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque partiendo de un naftol de fórmula general IV,

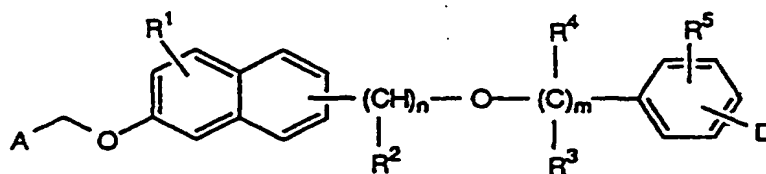


IV

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  y  $m$  representan los grupos y valores antes definidos y  $D$  puede ser equivalente al grupo B en I, o bien, si B en la fórmula I es COOH o un grupo 5-tetrazolilo, entonces D es igual a CN, o bien, alternativamente, si B en la fórmula I es igual a COOH, entonces D puede contener un protector adecuado de grupos carboxílicos, por ejemplo, un éster metílico, etílico o bencilico, se hace reaccionar con un sistema heterocíclico V,



donde A representa a los grupos antes definidos y X es un átomo de cloro o bromo, un grupo alquil o arilsulfonato o, en general, cualquier grupo buen saliente susceptible de ser empleado como tal en una reacción de sustitución nucleófila. La reacción entre IV y V se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, obteniéndose, de este modo, un compuesto de fórmula general VI,



VI

el cual coincide con I o se convierte en I ya sea por eliminación del grupo protector de COOH que pueda estar presente en D o por hidrólisis a ácido carboxílico del grupo nitrilo presente en D o por conversión de dicho grupo nitrilo a un grupo 5-tetrazolilo por reacción con azida sódica.

9. Utilización de un compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de enfermedades mediadas por leucotrienos.

10. Utilización, según la reivindicación 9, donde las enfermedades mediadas por leucotrienos pertenecen al grupo de enfermedades de tipo inflamatorio o alérgico.

11. Utilización, según la reivindicación 10, donde las enfermedades de tipo inflamatorio o alérgico son: asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, artritis reumática, osteoartritis, tendinitis, bursitis o psoriasis.

12. Utilización, según la reivindicación 9, donde las enfermedades mediadas por leucotrienos son de tipo cardiovascular.

13. Utilización, según la reivindicación 12, donde las enfermedades de tipo cardiovascular son: is-  
5 quemia cardíaca, infarto de miocardio, espasmo coronario, anafilaxis cardíaca, edema cerebral o shock endotóxico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 150 813

(21) N.º solicitud 009800791

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 15.04.1998

(32) Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C07D 277/24, 277/64, 495/04, A61K 31/426, 31/428, 31/4365 // C07D 495/04, 221:00, 335:00

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2032018 T (AMERICAN HOME PRODUCTS) 01.01.1993	1-13
A	MUSSER, J.H. et al.: N-[(arylmethoxy)phenyl] and N-[(Arylmethoxy)naphthyl] sulfonamides: Potent orally active leukotriene D4 antagonists of novel structure. J. MED. CHEM., 1989, Vol. 32, páginas 1176-1183; tabla II, página 1181, columna 1.	1-13
A	ES 2103181 A (LAB. MENARINI) 16.08.1997	1-13

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
25.10.2000

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**